Über einen Fall von Prostatacarcinom mit osteoplastischer Carcinose des Gesamt-Skelettsystems und sekundärer Anaemie.

STANFORD UNIVERSITY LIBRARY
JUN 22 1921

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer hohen medizinischen Fakultät der Königlich Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ludwig Rahn
approb. Arzt

G. Ottos Hofbuchdruckerei in Darmstadt
1914

Über einen Fall von
Prostatacarcinom
mit osteoplastischer Carcinose des Gesamt-Skelettsystems und sekundärer Anaemie.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt und einer hohen medizinischen Fakultät der Königlich Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ludwig Rahn
approb. Arzt

G. Ottos Hofbuchdruckerei in Darmstadt
1914

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.
Referent: Herr *Prof. Dr. Friedrich von Müller,* Geh. Rat.

Aus der medizinischen Abteilung
des Krankenhauses München rechts der Isar.
Oberarzt: Professor *Dr. Sittmann.*

Über einen Fall von Prostatacarcinom mit osteoplastischer Carcinose des Gesamt-Skelettsystems und sekundärer Anaemie.

Das Carcinom der Prostata ist eine Erkrankung, die in den letzten Jahren viel häufiger diagnostiziert wurde und zur Beobachtung kam, wie in den früheren Jahren.

Wiederholt wurde dieses Carcinom beschrieben. Hauptsächlich und zuerst von pathologisch-anatomischer Seite. Später erst schließen sich Berichte von Chirurgen und dann von inneren Medizinern an.

Auch in der vorliegenden Arbeit soll ein Fall von Prostatacarcinom besprochen werden, der in verschiedener Hinsicht wesentliches Interesse verdient. Es soll hier neben der Klinik des Falles auch besonders auf die Bildung von Metastasen im Skelettsystem des Erkrankten und auf deren höchst eigenartige Folgen hingewiesen werden.

Es gibt eine Anzahl bösartiger Tumoren, die Metastasen im Knochenmarke verursachen, dazu gehören auch die Carcinome der Mamma und Thyreoidea und vor allem eben das Carcinom der Prostata. *Von Recklinghausen* und *Ribbert* betonen, daß das Carcinom der Prostata zu ausgedehnten Knochenmetastasen neige.

Kaufmann sah in 78% aller Prostatacarcinome Metastasen in den Knochen.

Von Recklinghausen hat nun auch darauf hingewiesen, daß das Prostatacarcinom einen ganz bestimmten Typus der Metastasenbildung im Knochensystem befolgt. Die Beckenknochen, die untere Wirbelsäule und die Oberschenkel sollen in erster Linie bevorzugt werden. Die Weichteile und inneren Organe sollen in der Regel frei bleiben. Von wesentlichem Interesse ist ferner noch die

Tatsache, daß der primäre Tumor oft sehr klein ist, der Untersuchung entgeht und erst die Erscheinungen am Skelette die Aufmerksamkeit auf den primären Tumor hinlenken.

Es sei hier erwähnt, daß es noch eine andere Art des Prostatakrebses gibt, die von dem Franzosen *Guyon* beschrieben wurde. Man nennt diese Art: Carcinom prostata pelvienne diffuse. Es ist dies ein Medullarkrebs, der sehr rasch wächst und eine ausgesprochene Tendenz zum Übergreifen auf benachbarte Organe zeigt und möglicherweise das ganze Becken mit seinen Massen ausfüllt. Dieser Krebs metastasiert anscheinend im Skelettsystem nicht.

In dem zu besprechenden Falle war ebenfalls in erster Linie eine Metastasierung des Skelettsystems beobachtet worden. Der primäre Tumor wurde infolge seiner Kleinheit übersehen.

Wir werden zunächst die Krankengeschichte nebst Sektionsbericht wiedergeben und dann die interessanten Eigentümlichkeiten des Falles näher besprechen.

Vorgeschichte: Alban Th. 64 Jahre alt, Früchtehändler, wurde am 21. VII. 09 in das Krankenhaus r. d. Isar aufgenommen.

Der Erkrankte klagte schon seit Oktober 1908 über Beschwerden beim Wasserlassen und war wiederholt in ärztlicher Behandlung. Er mußte des öfteren katheterisiert werden. Im Dezember 1908 Erkältung, dabei rheumatische Schmerzen im Nacken und bald darauf in beiden Beinen. Er wurde eine Zeitlang von einem Kurpfuscher behandelt.

Bei der Aufnahme in das Krankenhaus im Juli 1909 klagte er über stechende Schmerzen im linken Arm und linken Schultergelenk, die Bewegung in beiden Schultergelenken seien infolgedessen behindert. Auch besonders starke Schmerzen in beiden Beinen wurden angegeben. Hie und da trete leichtes Schwindelgefühl auf. Bisweilen etwas Herzklopfen. In letzter Zeit beobachte er eine starke Abmagerung. Häufig habe er Aufregungszustände und Schlaflosigkeit. Er leide unter Stuhlverstopfung, habe häufigen Harndrang, aber nur wenig Urin.

Über seinen Vater weiß der Patient nichts anzugeben. Seine Mutter ist mit 45 Jahren an Lungenschwindsucht gestorben. Ein Bruder starb mit 27 Jahren an einem Gehirnleiden.

Die Frau des Patienten ist mit 60 Jahren einem Schlaganfall erlegen. Seiner Ehe entsprossen 5 Kinder, die alle leben und gesund sind. Die Ehefrau hatte einen Abgang.

Von seinem eigenen Vorleben berichtet er über Masern im 15. Lebensjahre. Mit 48 Jahren hat er sich eine Gonnorrhoe acquiriert. Im übrigen war er gesund bis Oktober 1908, dem Beginne des jetzigen Leidens. Von seiner Militärpflicht war er aus unbekannten Gründen befreit.

Er trank täglich 5—6 Liter Bier und war mäßiger Raucher.

Befund am 21. VII. 09:

Etwas kachektisch aussehender Mann. Körpergröße 1,71 m. Körpergewicht 65,8 kg. Körperbau schwächlich, Ernährungszustand reduziert. Auffallend schlaffe Muskulatur.

Die Haut ist feucht, sehr blaß. Keine Lymphdrüsenschwellungen, Kopf frei beweglich. Arteriae temporales leicht geschlängelt. Untere Augenlider etwas ödematös. Häufiges Zwinkern mit den Augen. Sichtbare Schleimhäute außerordentlich blaß. Pupillen gleichweit, eng, Reaktion auf Lichteinfall träge.

Die Zunge ist trocken, ohne wesentlichen Belag, sie wird gerade und ohne Zittern vorgestreckt.

Die Rachengebilde zeigen keine entzündlichen Erscheinungen. Der Würgreflex ist außerordentlich lebhaft. Die Schilddrüse ist nicht vergrößert. An der rechten Halsseite zwei alte, strahlig eingezogene Narben.

Die Wirbelsäule ist gerade, nirgends klopfempfindlich, frei beweglich.

Der Brustkorb ist flach und starr, das Brustbein ist sehr klopfempfindlich.

Beide Spinae scapulae an ihrem äußeren Ende sehr klopfempfindlich, rechts mehr wie links. Die Schlüsselbeingruben sind nicht eingezogen. Die Atmung ist beiderseits gleich, oberflächlich.

Lungen: Nirgends eine Schallverkürzung. Grenzen an normaler Stelle mäßig verschieblich. Man hört über allen Lungenteilen reines Bläschenatmen. Es besteht kein Husten, kein Auswurf.

Herz: Der Herzstoß ist nicht fühlbar. Die relative Herzdämpfung ist innerhalb normaler Grenzen. (Obere Grenze: dritte Rippe, rechts: rechter Sternalrand, links: 1 Querfinger innerhalb der Brustwarzenlinie.) Die Herztöne sind rein, über der Pulmonalis sehr leise. Die Herzaktion ist beschleunigt, aber regelmäßig. Der Puls ist voll, weich, regelmäßig, etwa 100 Schläge in der Minute. Die Arteria radialis ist etwas rigide.

Der Leib ist nicht aufgetrieben. Keine reflektorische Bauchdeckenspannung. Keine Druckempfindlichkeit. Keine Widerstände. Keine freie Flüssigkeit. Die Leber ist nicht abzutasten, perkuttorisch überragt sie nicht den Rippenbogen in der Brustwarzenlinie. Die Milz ist ebenfalls nicht abzutasten und nicht vergrößert.

Geschlechtsorgane: Im sulcus coronarius penis eine narbenverdächtige Stelle. Die Prostata ist leicht prominent, etwas druckempfindlich. Die Leistendrüsen sind nicht vergrößert.

Gliedmaßen: Keine Oedeme, Gelenke frei, Zittern der ausgestreckten Hände.

Nervensystem: Keine Störung der Berührungs- und Schmerzempfindlichkeit.

Pupillar, Triceps, Periost, Bauchdecken und Patellarreflexe auslösbar.

Kein Babinski, kein Romberg.

Urinbefund: Spez. Gewicht 1024. Reaktion sauer. Nach Kochen und Zusatz von Essigsäure opalesziert er etwas. Er enthält keinen Zucker. Urobilinogen in Spuren. Im Urinbodensatz finden sich Harnsäurekristalle, keine Zylinder, keine roten Blutkörperchen.

Eine vorgenommene Augenspiegeluntersuchung ergab eine blasse Papille. Beiderseits beginnende Linsenkerntrübung. Keine besondere Veränderung des Augenhintergrundes.

Die Untersuchung des Blutes zeigte starke Veränderungen des Gesamtblutbildes. Der Übersicht wegen sind die Resultate der jeweils vorgenommenen Blutuntersuchungen in einer Tabelle zusammengestellt (s. Tabelle).

Der weitere Krankheitsverlauf gestaltete sich folgendermaßen:

24. VII. 09. Feststellung der Hauptknochendruckpunkte und Knochenveränderungen:

Beide Oberarme nahe dem Schultergelenk etwas spindelförmig aufgetrieben, links mehr wie rechts.

Beide spinae scapulae dem Acromion zu etwas verdickt. Mittlerer Teil des Sternums verdickt, ebenso 6. Rippe links vorne.

Fast alle Knochen bei Druck etwas empfindlich. Starke Muskelatrophie, besonders der Schulterblattmuskulatur.

Armbewegungen links wegen Schmerzhaftigkeit stark behindert.

Leber und Milz nicht vergrößert, nicht abzutasten. Blutdruck 111/74 mm Hg (*Recklinghausen*).

Urinbefund: Spez. Gew. 1029. Reaktion sauer. Eiweiß in Spuren. Kein *Bence-Jones*scher Eiweißkörper. Kein Zucker. Urobilinogen in Spuren. Kein Urobilin. Kein Indikan. Aceton in Spuren. Keine Acetessigsäure. Kein Blutfarbstoff.

Im Urinbodensatz: Vereinzelte kurze granulierte Zylinder. Plattenepithelien. Leukozyten.

25. VII. Spontane Armbewegungen in den Schultergelenken machen dem Patienten große Schmerzen.

Die Untersuchung des Magensaftes nach einem Probefrühstück (50 ccm Tee und 60 g Semmel) ergab eine Gesamtacidität von 74, eine freie Salzsäure von 42.

Keine flüchtigen Säuren.

Pepsin und Labferment vorhanden.

Vorzügliche Chymifikation der Speisen.

Es wurde nun auch eine Lumbalpunktion nach *Quinke* vorgenommen.

Tabelle. **Ergebnisse der Blutuntersuchungen.**

Datum:	23. VII.	Befund der Prosektur am 23. VII.	24. VII.	27. VII.	6. VIII.	24. VIII.	29. VIII.	7. X.
Hämoglobin:	40%	—	45%	—	40%	32,5%	—	24%
Erythrozyten:	3 992 000	—	3 756 000	2358000	3 000 000	3 087 000	—	1 500 000
Färbeindex:	0,5	—	0,6	—	0,6	0,5	—	0.8
Leukozyten:	11 600	—	7800	9300	6700	8500 (am 26. VIII.)	—	8000
Davon sind:								
Polymorphkernige:	26,1%	27,5%	17,1%	26,4%	38,8%	—	38%	40%
Lymphozyten:								
Kleine:	68,7%	61,5%	78,6%	69,4%	53%	—	57,1%	54%
Große:	0,8%		0,4%	0,2%	0,2%	—		2%
Übergangsformen:	2,8%	5%	3,2%	1,8%	6%	—	4,2%	3%
Mononukleäre:	0,7%	—	0,1%	0,6%	0,1%	—	0,1%	0,3%
Eosinophile:	0,2%	0,5%	0,1%	0,4%	0,5%	—	0,3%	0,2%
Mastzellen:	0,4%	1%	0,2%	1,2%	0,2%	—	0,1%	—
Myelozyten:	0,3%	3,5%	0,3%	—	1,2%	—	0,2%	0,5%

Normoblasten:	1 chromatophiler Normoblast.	2 %	9 chromatophile Normoblasten.	—	27 Stück	—	52 Stück	26 Stück
Megaloblasten:	—	—	—	—	2 Stück	—	4 Stück	1 Stück
Sonstige Befunde:	2 freie Kerne. Anisozytose Polychromatophilie Andeutung von Tüpfelung.		7 freie Kerne. 1. Kernteilung in einem getüpfelten Normoblasten.		1 Normoblast mit 2 Kernen. 1 freier Kern. Vereinzelte punktierte Erythrozyten, einige Riederformen. Poikilozytose. Anisozytose. Polychromasie bes. der kernhaltigen Erythrozyten.	Frisches Blutpräparat: geringe Anisozytose. Mikrozyten. Ganz vereinzelte Poikilozytose, einige kernhaltige Erythrozyten. Geldrollenbildung normal. Markzellen.	Geringe Poikilozytose, stärkere Anisozytose. Polychromatophilie bes. der kernhaltigen Erythrozyten. Polychromatophile, punktierte und getüpfelte Eryth. Riederformen 5 freie Kerne.	5 freie Kerne. Sonst Befund wie am 29. VIII.
Zahl der gezählten Leukozyten in den Blutausstrichen:	1000	1000	1000	500	2000		2000	1500

Der Druck des Liquor betrug 130 mm, nach Ablassen von etwa 6 ccm Liquor Druck noch 80 mm. Liquor wasserklar, mäßiger Eiweißgehalt. Im Bodensatz des Liquor wenige kleine Lymphozyten.

27. VII. Photographische Aufnahme des Skelettsystems mit Röntgenstrahlen. Die Besichtigung der Platten zeigte Auftreibungen der Rippen- und Röhrenknochen. Eine Knochenstruktur war nicht mehr zu erkennen. Die Knochenmarkshöhlen waren mit soliden Massen ausgefüllt.

28. VII. Stärkeres Auftreten von Blasenbeschwerden. Besonders nachts häufiger Harndrang.

Geringe Harnentleerung unter leichtem Brennen. Nach Katheterisierung Erleichterung.

30. VII. Immer wieder Blasenbeschwerden. Schlaf durch Blasentenesmus gestört. Reißen in beiden Beinen. Mattigkeit.

Urinbefund: Spez. Gew. 1020. Reaktion sauer. Eiweiß in Spuren. Kein Nukleoalbumin, kein *Bence-Jones*-scher Eiweißkörper. Kein Urobilinogen. Kein Urobilin. Kein Indikan. Kein Aceton. Keine Diazoreaktion.

Im Urinbodensatz: vereinzelte hyaline und Reste von granulierten Zylindern. Schleimzylindroide. Epithelien. Leukozyten.

Körpergewicht 69,6 kg.

6. VIII. Schmerzen in der Schulter, Reißen in den Armen. Harnbeschwerden.

Nachts heftige Schmerzen am Halse bei Kopfdrehen. Zum erstenmal leichte Atembeschwerden.

Objektiver Befund:

Große hochgradige Blässe. Schleimhäute äußerst blaß.

Kopfbewegungen nach allen Seiten etwas behindert.

Schädeldecke völlig eben.

Entlang den beiden M. sternocleidomastoidei kleine druckempfindliche Drüsen, ebenso in der rechten fossa supraclavicularis. Hebung des einen Oberarmes stark behindert. Linke Schultermuskulatur atrophisch. Im ganzen starker Muskelschwund.

Besonders schmerzempfindlich sind die Knochen beider Oberarme, die unterhalb des Humeruskopfes, besonders

links spindelförmig aufgetrieben sind. Beide obere Schulterblatthälften bis zur spina scapulae, Sternum, Handwurzelknochen beiderseits deutlich verdickt.

Die oberen medialen Teile beider Tibien verdickt und druckempfindlich.

Herz und Lungen ohne krankhaften Befund.

Blutdruck 125/74 mm Hg.

Der untere abgestumpfte Leberrand ist zwei Querfinger unterhalb der Rippenbogen undeutlich fühlbar.

Die Milz ist nicht vergrößert und nicht abzutasten.

Keinerlei Empfindungsstörungen.

Keine Axillar-, keine Cubitallymphdrüsenschwellungen.

Inguinaldrüsen etwas geschwollen.

7. VIII. Ständig nachts starke Schmerzen.

Urin: Spez. Gew. 1021. Reaktion sauer.

Eiweiß in Spuren. Nukleoalbumin in Spuren.

Indikan, Zucker, Urobilinogen, Urobilin, Aceton nicht vorhanden. Keine Diazoreaktion. Im Urinbodensatz spärlich hyaline und granulierte Zylinder.

11. VIII. Urinbefund wie am 7. VIII.

21. VIII. Befund am Skelettsystem noch der gleiche wie am 6. VIII.

Blasenbeschwerden völlig verschwunden. Guter Appetit.

Kein Stuhlgang.

Gesichtsfarbe blaß. Untere Augenlider etwas gewulstet.

Psyche völlig intakt, nur hie und da leichte Aufregungszustände.

Kein Decubitus.

Urin: Kein *Bence-Jones*scher Eiweißkörper.

Im Stuhl kein Blut, nur reichlich Gallenfarbstoffe.

29. VIII. *Wassermann*sche Reaktion im Blutserum negativ.

1. IX. Urin: Spez. Gew. 1020. Reaktion sauer.

Eiweiß in Spuren. Nukleoalbumin in Spuren.

Im Urinbodensatz spärlich hyaline und einige granulierte Zylinder. Wenige Leukozyten. In ziemlicher Menge Bakterien.

3. IX. Klagt über Schmerzen im Rücken.

Während einer Untersuchung zittert Patient stark, hält plötzlich die Arme stark spastisch gebeugt, gibt auf Anruf keine Antwort, scheint völlig benommen. Nach wenig Sekunden ist er wieder ganz bei Bewußtsein, spricht völlig klar.

6. IX. Heftige Schmerzen in den Beinen. Beugung des linken Armes im Ellenbogengelenk über 90° wegen starker Schmerzen nicht möglich.

8. IX. Urinbefund wie am 1. IX.

15. IX. Schmerzen im Rücken gebessert. Besondere Schmerzen und Bewegungsbehinderung im linken Arm.

18. IX. Urin: Spez. Gew. 1019. Reaktion sauer.
Eiweiß in Spuren.
Im Sediment: hyaline Zylinder, Schleimzylindroide.
Spärliche Reste von granulierten Zylindern.
Einige Leukozyten.
Ziemlich viele, etwas verfettete Epithelien.
Zahlreiche Bakterien.

25. IX. Schmerzen und Bewegungsbehinderung im linken Arm unverändert.

Klagt jetzt über starke Schmerzen am oberen Rand der linken Darmbeinschaufel.

5. X. Zunehmender Verfall in den letzten Tagen. Hochgradige wachsartige Blässe.

Müder Gesichtsausdruck, Große Schwäche. Patient vermag nicht zu sitzen oder zu stehen. Stimmung gedrückt. Todesahnungen. Wiederauftreten der dyspnoischen Beschwerden. Keine spontanen Knochenschmerzen. Druckschmerz der Knochen unverändert. Sehr geringer Appetit. Schlaf unruhig. Auch bei Tag Jammern und Stöhnen. Sehr starke Dyspnoe. Über der Herzbasis manchmal leise systolische Geräusche.

Puls sehr frequent, weich inaequal und unregelmäßig.
Über beiden Lungenunterlappen feinblasiges Rasseln.
Unterer Leberrand perkuttorisch zwei Querfinger unterhalb des Rippenbogens in der Brustwarzenlinie, nicht mit Sicherheit abzutasten.

6. X. Urin: Spez. Gew. 1015. Reaktion sauer. Eiweiß in Spuren. Kein Zucker.

Kein *Bence-Jones*scher Eiweißkörper. Kein Nukleoalbumin. Kein Indikan. Kein Aceton. Kein Blutfarbstoff. Keine Acetessigsäure.

Urobilinogen in Spuren. Diazoreaktion positiv.

Im Bodensatz: spärlich hyaline Zylinder. Schleimzylindroide. Plattenepithelien. Harnsäurekristalle.

7. X. Geringe Ptosis des rechten oberen Augenlides. Pupillen stecknadelkopfgroß.

Geringes Anasarka der Haut. Knöchelödeme. Über dem Herzen systolische Geräusche. Blutdruck 125/81 mm Hg. (*Recklinghausen*). Über den vorderen Lungenabschnitten Rasseln. Unterer Leberrand lateral undeutlich palpabel. Unterer Milzpol nicht fühlbar. Leib meteoristisch aufgetrieben.

10. X. Psychische Alterationen. Glaubt sich bedroht. Selbstmordversuch.

Blasenbeschwerden in Form von Nachträufeln.

Körpergewicht 64,5 kg.

18. X. Schreit bei Druck aufs Sternum, auf die linke Clavicula und den linken Humerus laut auf.

Über dem Herzen systolische Geräusche.

Incontinentia alvi et urin.

Kleiner Decubitus am Kreuzbein.

Abends Schüttelfrost.

19. X. 7^h 15^m. a. m. Exitus letalis.

Neben der äußerlich fühl- und sichtbaren Veränderung des Skelettsystems, neben der ins Auge fallenden Blässe des Erkrankten war es nun besonders auch, wie schon oben erwähnt, die Veränderung des Blutbildes, die das stärkste Interesse erregte.

Es sei hier nochmals darauf aufmerksam gemacht, daß die Blutbefunde auf der Tabelle zusammengestellt sind.

Am 26. VIII. wurde des spez. Gew. des Blutes nach *Hammerschlag* festgestellt, es betrug 1025.

Am 27. VIII. wurde am rechten Arm ein Aderlaß gemacht, und 100 ccm Blut entnommen. $\delta = 0{,}61$.

(Drei Bestimmungen der Gefrierpunktserniedrigung nach Nullpunktsregulierung.)

Spez. Gew. des Blutserums 1027.

Das Studium der Fieber-Kurve zeigt, daß bei der Aufnahme des Patienten in das Krankenhaus eine normale Körpertemperatur (36,8° C.) festgestellt wurde. Vom 22. VII. bis 29. VII. stellten sich subfebrile Temperaturen (37,6° C. bis 37,2° C.) ein. Vom 30. VII. bis 5. VIII. hatte das Fieber einen intermittierenden Typus. In den frühen Morgenstunden 36,8° C.; abends stieg das Fieber meistens bis 38,5° C. an. Nach einer Einspritzung von 2 mg Alttuberculin subcutan stieg das Fieber nicht an. An diesem Tage wurde abends nur eine subfebrile Temperatur festgestellt.

Vom 7. VIII. bis 11. VIII. Febris continua.

Vom 10. VIII. bis 6. IX. fast normale Temperaturen während der Dauer einer Schmierkur. Dann wieder Fieber von intermittierendem Typus bis zum 12. X.

Einige Tage vor dem Exitus normale Temperaturen.

Am Tage des Exitus letalis Fieberanstieg nach Schüttelfrost bis 40,8° C.

Die Pulsfrequenz war von wechselnder Höhe. Der Puls hielt im großen und ganzen mit der Höhe des jeweiligen Fiebers gleichen Schritt.

Bei dem intermittierendem Fieber morgens niedrige Pulse bei niedriger Temperatur. Abends hohe Pulse bei hoher Temperatur.

Während der Continua stets hohe Pulszahlen. In den letzten Tagen ständig eine Pulsfrequenz von 120 bis 140 Schläge in der Minute, 155 kurz vor dem Exitus.

Die Atmung wurde nur in den letzten Tagen kontrolliert. Sie war meistens beschleunigt, zwischen 30 und 40 schwankend. Vor dem Exitus 60 Atemzüge in der Minute.

Nur an 2 Tagen, am 8. und 9. X. war die Atmung unter 30 zurückgegangen.

Was nun die Therapie unseres Falles anbelangt, so war sie zunächst geleitet von dem Gedanken, daß es sich um eine luetische Erkrankung der Knochen handle. Nebenher wurden Roborantien gereicht und vor allem Sedativa und Hypnotica.

Der Patient bekam vom 27. VII. ab in steigender und abfallender Dosis Solutio Fowleri.

Am 25. VII. wurde zur Vermeidung von Spontanfrakturen eine Lagerung auf Wasserkissen angeordnet.

Zur Hebung des Appetits bekam der Erkrankte 2 mal täglich 10 Tropfen Acidum hydrochloric. dilutum.

Vom 9. VIII. bis 6. IX. erfolgte eine viertourige Schmierkur, wobei bei jeder Einreibung 4 g Unguentum cinereum verbraucht wurde.

Nach jeder Tour bekam der Patient selbstverständlich ein Bad.

Eine erneute Schmierkur wurde am 21. IX. eingeleitet, es wurde nur in zwei Touren geschmiert. Ende der Kur am 4. X.

Vom 29. VIII. bis 1. X. erhielt der Erkrankte täglich 4 Tabletten Jodglidine (*Klopfer.*) Nach dem Jodgehalt der Tabletten also 0,2 g Jod täglich. Die heftigen Schmerzen in den Knochen und Gelenken wurden mit Injektionen von Morphium bekämpft.

Zur Hebung der allmählich sinkenden Herzkraft bekam Patient ab 4. X. täglich Morphium und Digitalis. Die allerletzten Tage natürlich größere Gaben von Solutio Morphini subcutan.

Eine Venesectio, die Einspritzung von Alttuberkulin, sowie die Punctio spinalis waren nur zu diagnostischen Zwecken gemacht worden.

Die klinische Diagnose in dem vorliegenden Falle lautete:

Diffuse Lymphosarkomatose des gesamten Skelettsystems mit sekundärer perniciöser Anaemie.

Differentialdiagnostisch war vor allem Lues in Betracht gekommen. Man hat wohl an eine ossificierende Periostitis

gedacht. Der negative Ausfall der *Wassermann*schen Reaktion bot für die Ansicht, daß Syphilis im Spiele sei, gerade keinen Stützpunkt.

Doch ließ der zeitweilige Erfolg der Schmierkur, bestehend im Zurückgehen des Fiebers und Besserung der dysurischen Beschwerden, immer wieder an eine luetische Affektion denken.

Zwar mußte der progrediente Verlauf, das auffallende Blutbild, die Befunde und Veränderungen am Skelettsystem und die Tatsache, daß keine Rückbildung der Knochenschwellungen und keine Abnahme der Knochenschmerzhaftigkeit als Erfolg der Schmierkuren eintraten, die Meinung aufkommen lassen, daß eine maligne Neubildung mit Metastasen am Skelettsystem vorliege. Aber es war kein Lymphosarkom! Die Sektion ergab eine andere metastasierende Neubildung. Ein derartiger Irrtum in der Diagnose bei ähnlich liegendem Fall ist in der Literatur von *v. Baumgarten* erwähnt. Es wurde ein Lymphom diagnostiziert, das sich bei der Sektion als ein im Skelettsystem metastasierender Prostatakrebs herausstellte.

Die Sektion wurde von Herrn Professor *Oberndorfer* ausgeführt.

Sektionsbericht.

Anatomische Diagnose:

Carcinom der Prostata mit hochgradiger osteoplastischer Carcinose des ganzen Skelettes. Lymphangitis carcinomatosa der Pleura und Lungen. Multiple Metastasen in den retroperitonealen Lymphdrüsen und in der Milz. Hydrothorax. Ascites. Tumor der linken Mittelschädelgrubendura.

Über mittelgroße männliche Leiche. Hautfarbe blaß, spärliche Totenflecke, leichte Oedeme an beiden Knöcheln. An der Innenseite beider Unterschenkel, rechts und links von den Kniegelenken eine rötliche Verfärbung der Haut in über Mandelgröße, über denen die Haut blasenförmig abgehoben erscheint. Keine Totenstarre. Pupillen eng, Cornea glänzend. Rechte Hälfte des Hodensackes stark vergrößert durch einen mit der Haut nicht verwachsenen

faustgroßen Tumor. In der Bauchhöhle ca. 3/4 Liter einer rötlichen, etwas trüben, serösen Flüssigkeit. Subkutanes Fett mäßig entwickelt. Muskulatur blaß, etwas ödematös. Leber den Rippenbogen nicht überragend, der Magen die Leber 3 cm überragend. Großes Netz herabgeschlagen. Wurmfortsatz frei, durchgängig. Blase halb gefüllt. Einzelne Dünndarmschlingen weisen leicht abstreifbare, fibrinöse Auflagerungen auf. Zwerchfellstand links unterer Rand der 5. Rippe, rechts unterer Rand der 4. Rippe. Rippenknorpel zum Teil verknöchert. In der rechten Pleurahöhle hämorrhagisch-seröse Flüssigkeit, im ganzen 1 Liter. Ebenso in der linken Pleurahöhle ca. 1 Liter seröse Flüssigkeit. Beide Lungen frei. Im Herzbeutel etwa 20 ccm seröser Flüssigkeit.

Milz um das Doppelte vergrößert, 16 : 12 : 5,5 cm. Kapsel verdickt, von weißlichen Punkten durchsetzt, Schnittfläche dunkelrotbraun, Pulpa succulent. Follikel nicht sichtbar. Gerüst vermehrt. Mehrere bis erbsengroße, knotige Einlagerungen von hellrötlicher Farbe und derber Konsistenz aufweisend. In der Mitte der Milz haselnußgroßer Knoten. Duktus choled. durchgängig.

Leber groß und schwer. Kapsel nicht verdickt. Konsistenz vermehrt. Farbe hellbraun, wenig Blut. In der Leber mehrere kleine weiße Knötchen. Sonstige Einlagerungen fehlen. Gallenblase mit dünner, brauner Galle.

Im Magen reichlich schleimig-braune Flüssigkeit. Schleimhaut gefaltet, Falten ausstreichbar, Schleimhaut blaß, sonst o. B. Neben dem Fundus eine haselnußgroße Nebenmilz.

Im oberen Teil des Dünndarms unter der Schleimhaut kirschkerngroße, mit ihr fest verbundene Knoten. Pankreas groß, o. B. Im Mesenterium keine Drüsenschwellungen.

Nebennieren deutlich gezeichnet, von mittlerer Größe, gelber Rinde, dunklem Mark. Ureteren o. B.

Rechte Niere ziemlich groß, Fibrosa leicht abziehbar. Oberfläche glatt. Schnittfläche blaßgelbrot. Rinde verbreitert, überquellend, leicht speckig glänzend. Einlagerungen fehlen. Nierenbecken o. B. Linke Niere wie die rechte.

Dünn- und Dickdarmschleimhaut o. B. Harnblase vergrößert, Schleimhaut blaß, Muskulatur bucklig vorspringend. Prostata vergrößert, Mittellappen den Blasenhals vorwölbend derb, unscharf gegen die Umgebung abgegrenzt. Linker Seitenlappen weich, eitrig-polypöse Auflagerungen auf der Innenseite die Blase vorwölbend, Samenblasen leer, Wand derb.

Die praeaortischen Lymphdrüsen vergrößert, rot, von Strängen durchsetzt. Retroaortische Drüsen ebenso. Im ganzen sind nur wenige Drüsen vergrößert.

Pharynx und Oesophagus ohne wesentlichen Befund. Kehlkopf und Trachea mit feinschaumiger Flüssigkeit bedeckt. Schilddrüse vergrößert, ziemlich trocken, parenchymreich, follikelarm, Bif.-Drüsen nicht vergrößert, anthrakotisch. Thymus fehlt.

Herz entsprechend groß, gut kontrahiert, Epicard fettreich, rechter Vorhof o. B. Rechter Ventrikel kräftig, blaßbraune Muskulatur. Klappen o. B., linker Vorhof o. B. Linker Ventrikel blaßbraune, kräftige Muskulatur, etwas vergrößert, Klappen o. B. Aorta thoracica gering gefleckt. Aorta abdom. mit zunehmender Fleckung. Kranzgefäße dünnwandig.

Rechte Lunge groß, schwer, Pleura glatt, glänzend, von zahlreichen hanfkorngroßen Knötchen durchsetzt, die durch Stränge verbunden sind. Knötchen und Stränge zeichnen sich durch große Festigkeit aus. Auf der Schnittfläche vielfach weißliche Stränge, vielfach von Bindegewebe durchsetzt. Schnitt überall blaß, blutarm, trocken.

Linke Lunge ebenso. Unterlappen: Luft- und Blutgehalt erhöht. Auch hier finden sich die subpleuralen Knötchen.

Hoden: Rechts tunica vagin. ein faustgroßer Sack, der seröse Flüssigkeit enthält. Tunica serosa verdickt. Nebenhoden in derb-fibröse Massen eingebettet.

Schädeldach ziemlich schwer, Diploe größtenteils geschwunden. Gehirn: Größe normal, weiche Häute o. B. Schnitt: blaß. Nach Herausnahme des Gehirns zeigt sich in der linken mittleren Schädelgrube dem Keilbein anhängend ein pflaumengroßer, brüchiger, weicher, stark vaskularisierter Tumor, der nicht auf den Knochen übergeht. Schnittfläche von grauer Farbe.

Mikroskopischer Befund.

Leber: An einzelnen Stellen sind Einlagerungen von Ca.-Nestern, deren Umgebung stark rundzellig infiltriert ist.

Milz: Zahlreiche Einlagerungen von kleineren und größeren Nestern epitheloider Zellen, die von starken Bindegewebszügen durchzogen sind. An einzelnen Stellen starke Einlagerungen roter Blutkörperchen.

Nebenmilz: Vermehrung des Bindegewebes, Verarmung an Leukozyten. Nebenniere: normaler Befund.

Nervus femor. Die Zahl der Achsenzylinder ist stark reduziert, die einzelnen Nervenbündel sind durch starke Bindegewebszüge auseinandergedrängt.

Duodenum: In der Submukosa finden sich größere Einlagerungen von Pankreas, die die einzelnen Schichten der Schleimhaut stark auseinanderdrängen.

Tumor der Dura: Große Nester von Epithelzellen, die durch feine Bindegewebszüge von einander getrennt sind.

Thyreoidea: o. B. Prostata: Große Nester epitheloider Zellen, die durch breite Züge von Bindegewebe von einander getrennt sind, vom ursprünglichen Gewebe der Prostata ist nichts mehr zu erkennen.

Lunge: In den Alveolarsepten liegen kleine Nestchen von Epithelzellen, die durch bindegewebige Züge von einander getrennt sind.

Nachtrag zum Sektionsbericht.

Nebenhöhlen des Schädels zeigen keinen Befund, an der 3. und 5. Rippe linkerseits zeigen sich gegen die Pleura spindelförmige Auftreibungen von rötlicher Farbe und sehr fester Konsistenz. Auf der Pleura parietalis beiderseits zeigen sich reihenförmig stehende, weiße Knötchen. Die Rippen zeigen überhaupt zahlreiche knotige Auflagerungen. Linkes Schultergelenk aufgetrieben, linker Oberarmkopf stark deformiert und etwas schief gestellt. Wirbelsäule im ganzen viel schwerer als normal. Femur zeigt auf dem Längsschnitt die Markhöhle fast vollständig von weißen, fast kompakten Tumoren ausgefüllt, Corticalis ist stark

verdickt. Knochen fast doppelt so schwer als normal. Querschnitte des Knochens zeigen hochgradige Sklerosierung und Verdickung der Wand.

Prof. *Oberndorfer* hat späterhin mitgeteilt (Sitzung des Ärztlichen Vereins München 1910), was aus dem Sektionsprotokoll nicht hervorgeht, daß mit den Organen der Leiche die Oxydasereaktion nach Schultze vorgenommen wurde, um die Orte einer Hämatopoese aufzufinden. Diese Reaktion fiel mit den Organen Milz und Leber, mit denen die Reaktion angestellt worden war, negativ aus.

Rückblickend muß man sagen, daß der Fall verhältnismäßig schnell und schwer verlief. Waren auch bei dem Eintritt in das Krankenhaus schon Metastasen im Skelettsystem vorhanden, so war doch das Allgemeinbefinden des Patienten noch verhältnismäßig gut. Nach weiteren neunzig Tagen führte das Carcinom zum Tode.

Auffallend ist die in den ersten Tagen auftretende Zunahme des Körpergewichtes von 65,8 kg. auf 69,6 kg. innerhalb von 12 Tagen, das Körpergewicht vermindert sich dann wieder bis zu 64,5 kg., letzteres war das Gewicht am Tage vor dem Tode. Im ganzen also eine sehr geringe Abnahme des Körpergewichtes innerhalb der neunzig schweren Krankheitstage bei einem malignen Tumor. Wir lesen aber im Sektionsprotokoll, daß die Knochen doppelt so schwer waren, als normal. Was also an Fett und Muskelsubstanz in der Krankheit aufgebraucht wurde, und einen fühlbaren Gewichtsverlust bedingt hätte, das wurde durch den metastasierenden Aufbau von Krebsgewebe in den Knochen gewissermaßen ersetzt, so daß kein auffälliger Gewichtsverlust auftrat.

Wie häufig bei malignen Tumoren bestand Fieber. Das Fieber hatte keinen bestimmten Typus während der ganzen Krankheit, wohl aber während bestimmter Zeitabschnitte in derselben. Zuerst sehen wir Febris intermittens, später ein continuierliches Fieber, an das sich wieder Febris intermittens reiht.

Auffallend und in keiner Weise geklärt ist der Fieberabfall und die fieberfreie Zeit während der Quecksilber-

schmierkur. Eine stichhaltige Erklärung dafür konnte nicht gefunden werden. Sollte das Schwermetall die Toxine des Carcinoms irgendwie beeinflussen? Günstige Beeinflussung von Tumoren, besonders von Hirntumoren durch Quecksilber, auch wenn sie nicht syphilitisch sind, ist eine längstbekannte Tatsache und war häufig genug Anlaß zu Fehldiagnosen.

Das Herz war anfänglich gut und nicht erkrankt. Am Ende der Krankheit trat zunehmende Herzschwäche auf mit allen ihren Folgeerscheinungen, wie beschleunigtem Puls, systolischen Geräuschen am Herzen und leichten Ödemen der Augenlider und Knöchel. Der Blutdruck war verhältnismäßig niedrig, wie das ja bei Fieber überhaupt der Fall zu sein pflegt, eine bestehende leichte chronische Nephritis war ohne Einfluß darauf. Die Sektion zeigte ein etwas anämisches, sonst nicht verändertes Herz. Die Lunge war ebenfalls im Beginne des Krankenhausaufenthaltes ohne krankhaften Befund, später traten über verschiedenen Lungenabschnitten Rasselgeräusche auf. Im Sektionsprotokoll finden wir verzeichnet, daß die Pleura mit Metastasen beteiligt war, auch in den Alveolarsepten der Lungen fanden sich kleine Krebsnester. Doch sind diese Metastasen sicherlich nicht alt, sondern, wie aus ihrer geringen Größe hervorgeht, jüngeren Datums.

Die Psyche des Kranken war bis kurz vor dem Exitus wenig alteriert, nur unter dem 3. IX. hören wir von einer vorübergehenden Bewußtseinsstörung, dabei war wohl ein tonischer Krampf der Arm- und Beinmuskulatur aufgetreten.

Zwei Tage vor dem Exitus traten lebhaftere psychische Alterationen auf. Der Erkrankte war zeitweise desorientiert, fühlte sich bedroht, machte einen Selbstmordversuch usw. Symptome, die auf einen Herd im Gehirn hindeuten konnten, wurden nicht festgestellt.

Als wahrscheinliche Ursache dieser Störungen ergab sich bei der Sektion ein pflaumengroßer Tumor in der linken mittleren Schädelgrube, ausgehend von der Dura. Auch dieser Tumor war eine Krebsmetastase. Klinisch hatte man als Ursache dieser psychischen Störungen Metastasen im Gehirn erwartet. Eine vorgenommene Lumbalpunktion zeitigte

kein besonderes Ergebnis. Die Liquordruckverhältnisse waren normal.

Der eigentliche Ausgangspunkt des Krebses, die Prostata, war nur verhältnismäßig wenig mit krankhaften Befunden und Erscheinungen in den Vordergrund getreten. Dies ist ein häufiges Vorkommen. In vielen Fällen wird die Prostata jedoch auch mehr oder weniger vergrößert gefunden. Eine Vergrößerung fehlt nach *Socin-Burckhardt* in allen den Fällen, wo osteoplastische Carcinose metastatisch auftritt. So auch im vorliegenden Falle. Nur ganz wenig prominent und etwas druckempfindlich erschien die Prostata bei dem Aufnahmebefund. Leider ist über eine Rektaluntersuchung und Feststellung der Prostatagröße in bestimmten Zeitabschnitten nach dem Vorschlage von *Wolff* und *Socin-Burckhardt* nicht berichtet. Offenbar war wegen der Gefahr eintretender Spontanfrakturen eine nähere und öftere Rektaluntersuchung unmöglich. Als Beweis für die Kleinheit der Prostata wurde die Tatsache angesehen, daß das öftere Katheterisieren niemals Schwierigkeiten verursachte.

Bei der Sektion erwies sich die Prostata als vergrößert, den Blasenhals und die Innenseite der Blase vorwölbend. Leider ist im Sektionsprotokoll keine vergleichende Größenangabe gemacht. Die mikroskopische Untersuchung der Prostata zeigte ein Krebsgebilde von epitheloiden Zellen. Ursprüngliches Prostatagewebe war fast nicht mehr zu erkennen.

Schon ein ganzes Jahr hatte der Erkrankte über Blasenbeschwerden zu klagen. Im Oktober 1908 mußte er wegen Schmerzen und Schwierigkeiten beim Wasserlassen ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, des öfteren wurde er katheterisiert. Beim Krankenhauseintritt bestanden diese Klagen fort. Immer wieder klagt der Patient über häufigen und schmerzhaften Harndrang, der besonders während der Nacht auftritt. Durch den Blasentenesmus wird er im Schlafe gestört. Erleichterung verschafft ihm nur das Einführen des Katheters.

Unter dem 21. VIII. finden wir notiert, daß die Blasenbeschwerden völlig geschwunden seien und dies unter dem

Einfluß der Quecksilberschmierkur. Ein kausaler Zusammenhang damit ist ohne weiteres nicht zu finden. Namentlich wenn man die Natur des Leidens bedenkt. Hervorgerufen wurden doch die Blasenbeschwerden zweifellos durch die sich vergrößernde Prostata infolge des Krebswachstums. Sollte während der Schmierkur ein Stillstand des Wachstums der Prostata eingetreten sein und eine Gewöhnung an die bereits bestehenden Verhältnisse Platz gegriffen haben? Wir erinnern uns, daß auch das Fieber während der Schmierkur abgesunken ist. Aber wie schon oben bemerkt, ist die günstige Beeinflussung von Tumoren durch Quecksilber schon bekannt. Die innere Ursache dieser Tatsache ist uns bis jetzt unerklärlich.

Erst am 5. X., nachdem also beide Schmierkuren beendet waren, hören wir wieder von dem Auftreten der dysurischen Beschwerden. Am 10. X. klagt er wieder über heftige Beschwerden, wie Nachträufeln usw., die dann bis zum Exitus anhielten. Die Blase selbst war nur mäßig in Mitleidenschaft gezogen, wir hören anfänglich nur wenig von Leukozyten, Blasenepithelien und Bakterien im Urinbodensatz. Erst am 1. IX. wird von vereinzelten Leukozyten und Bakterien berichtet, auch am 18. IX. werden dann zahlreiche Bakterien gefunden. Es bestand also darnach eine leichte Cystitis, vielleicht verursacht durch das öftere nötige Katheterisieren. Die Blase wurde bei der Sektion vergrößert vorgefunden. Gleich bei der ersten Urinuntersuchung konnte eine chronische Nephritis festgestellt werden. Stets fanden sich hyaline und granulierte Zylinder. Später auch verfettete Epithelien. Die Autopsie ergab schon makroskopisch Nierenveränderungen. Auch Eiweiß in Spuren war ein stetiger Befund.

Damit kommen wir zur Besprechung der Urinbefunde. Die Reaktion des Urins war stets sauer. Das spezifische Gewicht schwankte zwischen 1015 und 1029. Das mittlere spez. Gewicht betrug 1021.

Von Eiweißproben wurde die Kochprobe und die Schichtprobe ausgeführt. Erstere war stets schwach positiv, die letztere nur am 1. IX. positiv.

Der *Bence-Jones*sche Eiweißkörper, der sich besonders bei Myelomen, aber auch bei anderen Knochenmarkstumoren fast konstant findet, konnte niemals nachgewiesen werden.

Nukleoalbumin fand sich dreimal. Blut wurde nicht ausgeschieden. Glykosurie ist nicht aufgetreten.

Aceton fand sich einmal in Spuren. Die Ursache der Acetonurie ist in der mangelhaften Ernährung des Erkrankten zu suchen. Gallenfarbstoffe (Urobilin und Bilirubin) wurden niemals nachgewiesen.

Urobilinogen ist am 24. VII. und 6. X. in Spuren aufgetreten. Indikan wurde nicht gefunden.

Die Diazoreaktion wurde erst sub finem positiv. Bekanntlich findet man diese Reaktion bei schweren Carcinosen häufig positiv, wie *Sahli* angibt. Sie ist ein Zeichen hochgradigen Verfalles. Des Urinbodensatzbefundes ist bereits gedacht.

Die Leber war nur in den letzten Wochen des Patienten als etwas vergrößert bezeichnet worden. Ein Ikterus bestand niemals.

Die Sektion zeigte, daß einige kleine Krebsnester in das Lebergewebe eingelagert waren, im übrigen war die Leber nicht verändert.

Die Milz war klinisch nicht vergrößert und nicht abzutasten. Auf dem Sektionstisch war sie um das Doppelte vergrößert, auch in diesem Organ Einlagerung von kleinen und größeren Nestern epitheloider Zellen (Metastasen).

Die angestellte Oxydasereaktion nach *Schultze* zeigte, daß weder in Leber, noch in Milz eine Hämatopoese stattgefunden hatte.

Der Magen war klinisch und anatomisch nicht verändert. Die Sekretionsverhältnisse waren normal. Der Appetit war zeitweise sehr schlecht. Zur Zeit der Quecksilberschmierkur gut. Der Stuhlgang war wechselnd. Blut wurde nie in den Faeces nachgewiesen.

Eine ausgesprochene Lymphdrüsenschwellung war nicht festgestellt worden. Bei der Aufnahme in das Krankenhaus überhaupt keine fühlbare Schwellung.

Am 6. VIII. wurden entlang der beiden Kopfnicker, sowie in der rechten Schlüsselbeingrube kleine druckempfindliche Drüsen festgestellt. Auch die Inguinaldrüsen waren etwas vergrößert. Dagegen fanden sich keine Axillar- oder Cubitallymphdrüsenschwellungen.

Auch der Sektionsbericht betont, daß im ganzen nur wenig Drüsen vergrößert waren.

Die praeaortischen und retroaortischen Drüsen wurden vergrößert und mit Metastasen durchsetzt gefunden.

Außerordentlich interessant waren nun die Befunde am Skelettsystem.

Im Vordergrund der Klagen des Patienten stehen neben den Blasenbeschwerden die Knochen- und Gelenkschmerzen. In allererster Zeit wurden diese Schmerzen, wie so häufig, für rheumatisch gehalten. Ein derartiger Irrtum ist gerade bei Knochentumoren und besonders im Beginne solcher Erkrankungen oft genug vorgekommen. Bei der Aufnahme in das Krankenhaus traten aber die Auftreibungen und Druckschmerzen schon deutlicher in Erscheinung.

Beide Oberarme waren spindelförmig aufgetrieben, auch beide Spinae scapulae waren dem Acromion zu mäßig verdickt. Ebenso der mittlere Teil des Brustbeines und die 6. Rippe links vorne. Fast alle Knochen waren bei Druck stark empfindlich. Der Patient schreit bei Druck auf die Knochen auf, häufig gibt er an, er habe das Gefühl, als seien sie mit Blei ausgegossen.

Die Armbewegungen auf der linken Seite waren wegen Schmerzen stark behindert. Als Folge der Bewegungshinderungen der Extremitäten entstanden ziemlich beträchtliche Inaktivitätsatrophien der Muskulatur. Besonders wurde die Schulterblattmuskulatur atrophisch gefunden. Man befürchtete auch Spontanfrakturen der Knochen, wie das bei Knochenmarkstumoren und auch anderen Erkrankungen der Knochen schon häufig beobachtet wurde und lagerte den Kranken auf Wasserkissen.

Am 6. August hören wir, daß neben den Auftreibungen der Oberarme, der Schulterblätter und des Brustbeines auch

Knochenverdickungen der beiderseitigen Handwurzelknochen und der oberen medialen Teile der Tibien aufgetreten waren.

Am 6. September wurde festgestellt, daß eine Bewegung im Ellenbogengelenk über 90^0 wegen starker Schmerzen nicht möglich war. Auch Spontane Bewegungen mit dem linken Schultergelenk konnten nicht ausgeführt werden.

Am 25. September traten Schmerzen am oberen Rand der linken Darmbeinschaufel auf. Häufig wird über Rückenschmerzen und Reißen in den Beinen geklagt. Bis zum Exitus halten die Druckschmerzen und Auftreibungen der Knochen an. Die Schmerzen waren auch spontan zeitweise sehr heftig, besonders Nachts, sodaß ihm Schlafmittel und Morphium gereicht werden mußte.

Diese starken Schmerzen des Patienten können damit erklärt werden, daß die Tumormetastasen auf Nervenstämme drückten, oder sie auch umklammerten. Die Knochenbefunde veranlaßten sehr bald Röntgenaufnahmen des Sklelettsystems. Es konnte dadurch festgestellt werden, daß fast alle Knochen des Skelettes beteiligt waren. Besonders an den Oberarmen und Rippen sind die Auftreibungen und Auflagerungen auf den Röntgenplatten deutlich zu sehen. Von einer Knochenstruktur ist auf den Röntgenbildern nichts mehr zu sehen. Instruktive Röntgenbilder sind beigefügt. Man stellte damals auf Grund der klinischen und Röntgenbefunde die Diagnose, daß es sich um Metastasen eines malignen Tumors im Knochenmark handle.

Die anatomische Diagnose lautete osteoplastische Carcinose des ganzen Skelettes, ausgehend von einem Carcinom der Prostata. Damit ist alles geklärt. Die Rippen zeigten bei der Autopsie zahlreiche knotige Auflagerungen. Das linke Schultergelenk war aufgetrieben, der linke Oberarmkopf war völlig deformiert. Die Wirbelsäule war im ganzen viel schwerer als normal und in eine feste Knochenmasse verwandelt. Der Femur zeigte auf dem Längsschnitt die Markhöhle mit kompakten Tumoren ausgefüllt. Die Querschnitte der Knochen zeigten hochgradige Sklerosierung und

Verdickung der Wand. Die Knochen waren durchweg fast doppelt so schwer als normal.

Der Ausgangspunkt dieser Metastasen war, wie schon mehrfach erwähnt, ein Krebs der Prostata. Über die Art und Weise, wie die Metastasierung in den Knochen vor sich geht, ist schon viel geschrieben worden; man unterscheidet hauptsächlich zwei Formen, eine zerstörende oder osteoklastische Form und eine sklerosierende auch osteoplastische Form genannt. Im vorliegenden Falle handelt es sich um ein osteoplastisches Carcinom.

Aus dem bindegewebigen Stroma des Carcinoms wird durch Metaplasie Knochen gebildet. Es werden die Hohlräume der Röhrenknochen und die Spongiaräume der kurzen Knochen so vollkommen ausgefüllt, daß die Knochen elfenbeinhart werden und ein stark vermehrtes Gewicht zeigen.

Ein derartiges Resultat wurde fast vollkommen in unserem Falle erreicht. Die klinischen Folgen dieser Vorgänge sind oben zum Teil schon beschrieben. Es ist klar, daß Schmerzen auftreten müssen, man versteht die Bewegungsbehinderung in den Gelenken. Die häufigen Angaben von derartig Erkrankten, sie hätten das Gefühl, als wenn die Knochen mit Blei ausgegossen wären, trafen bei unserem Patienten auch zu.

Einen wesentlichen Einfluß hatte die Verdrängung von Knochenmarksgewebe durch Tumormassen auch auf die Blutneubildung und damit auf das Blutbild überhaupt.

Die Neubildung des Blutes und besonders der lebenswichtigsten roten Blutkörperchen erfolgt im roten Knochenmark. Dieses aber wurde zerstört, es mußte also eine Anaemie eintreten und diese wurde auch bei dem Erkrankten von vornherein beobachtet.

Schon zu Beginn der Erkrankung hören wir von der auffallenden Blässe der Haut und der Schleimhäute, die in den letzten Tagen des Patienten als eine hochgradige Blässe bezeichnet wurde.

Eine eingehende und wiederholte Untersuchung des Blutes zeigte dann auch in der Zusammensetzung seiner zelligen Elemente wesentliche Veränderungen. Auch der

Haemoglobingehalt war, entsprechend der Blässe, wesentlich herabgesetzt.

Der Haemoglobingehalt erniedrigte sich ständig von 45% auf 24% im Laufe der Krankheitsbeobachtung. In diesem Falle wurden nicht Erythrozyten mit zu kleinem Haemoglobingehalt in die Blutbahn geschickt und dadurch der geringe Haemoglobinwert bedingt, sondern die Abnahme der roten Blutkörperchen bedingte auch die Herabsetzung des Haemoglobinwertes.

Zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes des Erkrankten wurden noch 3 992 000, kurz vor dem Tode nur noch 1 500 000 Erythrozyten gezählt. Also eine Verringerung um mehr als die Hälfte. Eine nur vorübergehende Wiedererhöhung der Erythrozyten wurde während der Darreichung von Solutio-Fowleri festgestellt.

Der Färbeindex betrug meist 0,5—0,6, nur bei der letzten Zählung war er auf 0,8 heraufgegangen.

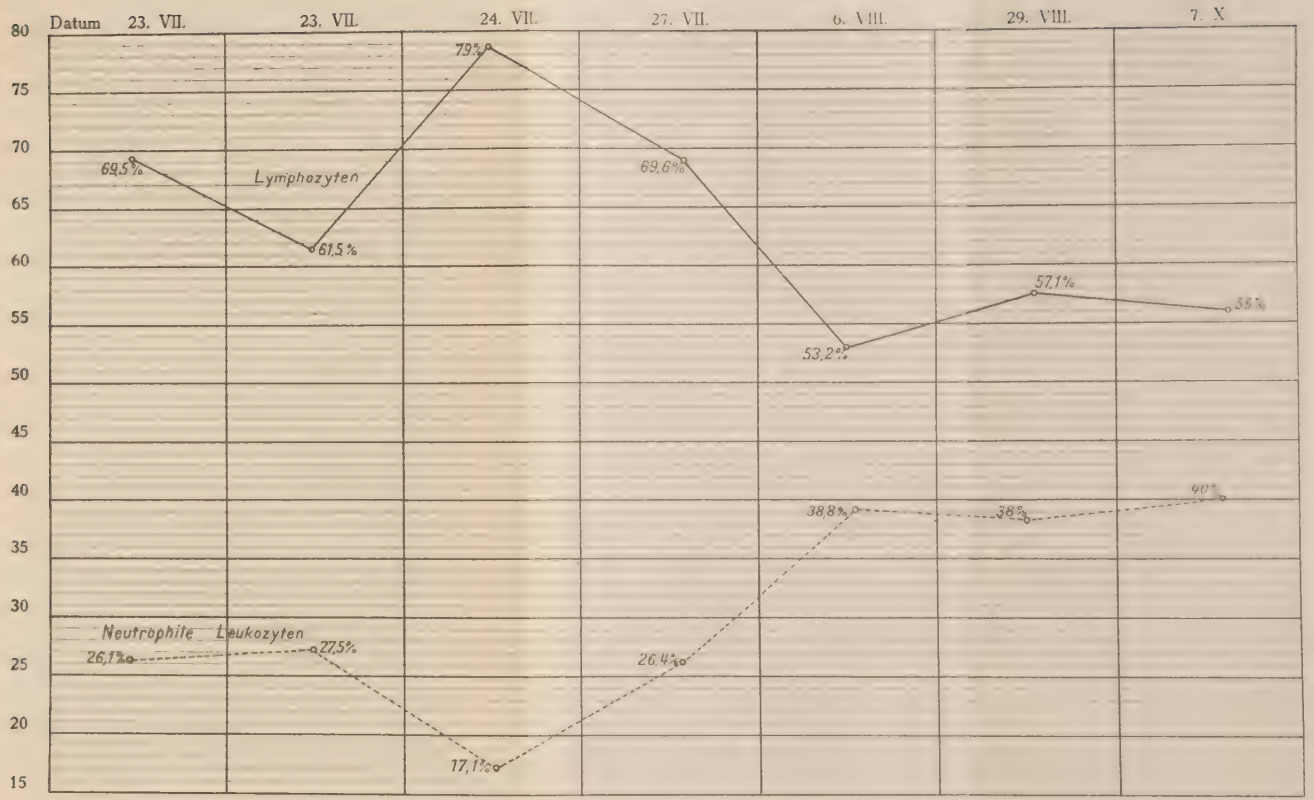
Als Zeichen der Anaemie sehen wir dann noch die Aniso- und Poikilocytose, Makro- und Mikrozyten.

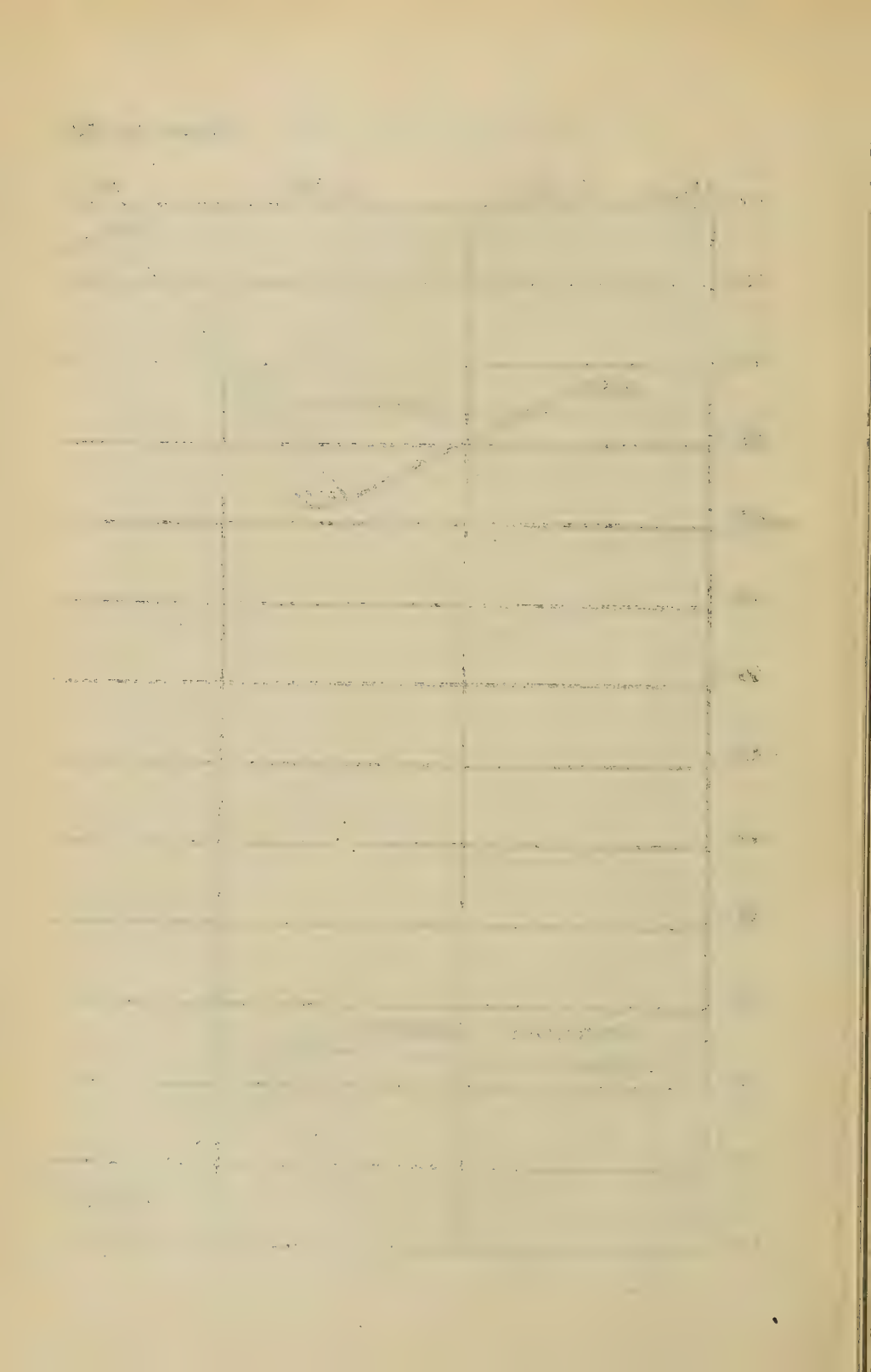
Höchst bemerkenswert ist nun das Auftreten embryonaler Elemente unter den roten Blutkörperchen. Wir hören von Normoblasten und Megaloblasten. Erstere häufiger, letztere in spärlicher Menge. Beide Formen zeigen, wie es ihrem unreifen, jugendlichen Charakter entspricht, Polychromasie, bisweilen auch Tüpfelung, also basophile Granulation, mit Vorliebe in den kernhaltigen Erythrozyten. Es wurden auch Mitosen, allerdings sehr selten, angetroffen, neben diesen findet man viel häufiger freie Kerne. Alle diese Formen sind die Zeichen einer Blutregeneration.

Die weißen Blutkörperchen sind zu Beginn der Beobachtung mäßig vermehrt, sie bleiben es eigentlich auch immer; ab und zu werden normale Werte beobachtet.

Interessant ist nun das Verhalten der einzelnen Arten der weißen Blutkörperchen zu einander. Besonders ist das Verhalten der polymorphkernigen Leukozyten und Lymphozyten bemerkenswert. Am deutlichsten wird dies aus der beiliegenden Kurve. Man sieht hieraus ein Eintreten der Lymphzellen für die Markzellen. Sobald hohe Lymphozy-

Kurve der **Lymphozyten** und **Neutrophilen Leukozyten**.





tenwerte gefunden wurden, stehen die Werte der polymorphkernigen Leukozyten niedrig. Zum Schlusse nähern sich beide Werte, die Lymphozyten fallen und die polymorphkernigen Leukozyten steigen in ihrer Anzahl. Eintreten von lymphatischen Zellen für die polymorphkernigen findet man häufig, wenn erythroblastisches Gewebe zugrunde geht oder geschädigt wird.

Große Lymphozyten wurden nur in sehr mäßiger Menge gefunden, anfänglich Werte unter 1 %, zum Schlusse nur 2 %. Man kann diesen Befunden keine große Bedeutung beilegen, auch nicht den geringen Werten von Übergangsformen, mononukleären Zellen und Mastzellen.

Das Auftreten der sog. Riederformen, atypischen, gelappten, pathologischen Lymphozyten, hat keine wesentliche pathognomonische Bedeutung, da man diese Formen überhaupt bei Erwachsenen in krankhaften Zeiten in geringer Menge antreffen kann.

Eosinophile Leukozyten waren in normaler Menge anzutreffen.

Bemerkenswerter sind dann die Myelozyten oder Markzellen. Diese entstammen normalerweise dem Knochenmark. Nur bei ganz schweren Veränderungen können sie auch an anderen Stellen gebildet werden. Nur unter pathologischen Verhältnissen gelangen sie in das periphere Blut. Der Übertritt von Myelozyten, sagt *Nägeli*, ist völlig homolog dem Auftreten der kernhaltigen Erythrozyten und kommt vor als Anzeichen bedeutend gesteigerter Blutneubildung und ferner als Symptom einer Functio laesa des Knochenmarkes.

Als besonders charakteristisch für unser vorliegendes Blutbild gilt also erstens die Anaemie mit progressivem Charakter, zweitens das Vorherrschen einer regenerativen Tendenz im Blute, angedeutet in den Jugendformen, der Polychromasie und der Tüpfelung der roten Blutkörperchen und dem Vorkommen von Myelozyten, die man auch als jugendliche Formen der Leukozyten ansehen muß.

Die Untersuchungen des Blutserums ergaben bei dem

Patienten normale Verhältnisse. Die *Wassermann*sche Reaktion im Blutserum war negativ.

Wie hat man nun das Vorkommen des oben beschriebenen Blutbildes bei dem Erkrankten zu erklären? Daß Blutveränderungen bei malignen Tumoren auftreten, ist eine längst bekannte Tatsache. Auf der einen Seite, und zwar in den meisten Fällen, kann man die Toxinwirkung der Neubildungen beschuldigen, andererseits sind auch Blutverluste durch blutende Tumoren die Ursache. In wenigen Fällen kann man auch von einer mechanischen Behinderung der Blutbildung sprechen, die verursacht wird durch ausgedehnte metastatische Wachstumsvorgänge in den blutbildenden Apparaten. In unserem Falle trifft die letztere Ursache zu, vielleicht zusammen mit einer sehr kräftigen Wirkung der Tumortoxine. Wir erinnern an die ausgedehnten osteoplastischen Vorgänge im Skelettsystem.

In der verschiedensten Weise kann sich das Blutbild bei malignen Tumoren verändern. *Grawitz* berichtet über eine zunehmende Verschlechterung des Blutbildes gleichzeitig mit der zunehmenden Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Die Zahl der roten Blutkörperchen vermindert sich, der Haemoglobingehalt wird herabgesetzt. Auch eine morphologische Veränderung der roten Blutkörperchen tritt ein. Man findet Makro- und Mikrozyten, auch Poikilocytose ist vorhanden. Zuweilen findet man auch die Zeichen einer Blutregeneration. Besonders Polychromasie und Tüpfelung sind häufige Erscheinungen.

Jedoch scheint auch in vielen Fällen trotz äußerlich sichtbarer Kachexie und zunehmendem Verfall des Patienten eine Blutverschlechterung in dem oben beschriebenen Maße nicht aufzutreten. Man ist im Gegenteil äußerst überrascht, wie vollkommen gut die Blutzusammensetzung bei den sonst so herabgekommenen Individuen ist.

Von den weißen Blutkörperchen wissen wir, daß ihr Verhalten bei bösartigen Geschwülsten noch wechselnder und verschiedenartiger ist, wie das der roten Blutkörperchen. Bestimmte Gesetze gibt es da nicht. In manchen Fällen sind die Leukozyten entsprechend der Anaemie ver-

mindert, in vielen jedoch vermehrt. Hierbei spielen toxische Momente, ferner Sekundärinfektionen, septische Prozesse usw. eine große Rolle. Das Verhalten der einzelnen Leukozytenarten zu einander ist nach *Grawitz* durchaus kein einheitliches. Die Art und der Sitz der Tumoren und seiner Metastasen spielt wohl dabei eine Hauptrolle.

Nägeli berichtet von Blutbildern bei malignen Tumoren, die Anaemien gewöhnlicher Art darstellen, das heißt Verminderung der roten Blutkörperchen, Herabsetzung des Haemoglobingehaltes neben anderen, die nach einer Annäherung an perniciöse Anaemie aussehen. Die Ähnlichkeit wird mitunter so groß, daß man sie zu den perniciösen Anaemien auf medullärer Basis rechnen könnte.

Nägeli schildert den Blutbefund bei derartigen Fällen folgendermaßen:

1. starke Leukozytose mit zahlreichen Myelozyten und Myeloblasten;
2. eine andauernd ganz ungewöhnlich hohe Zahl der Erythroblasten;
3. Überwiegen der Normoblasten über die Megaloblasten;
4. starke Polychromasie der Makrozyten.

Dieses ganz abnorme Blutbild werde ausnahmslos durch sekundäre Carcinome des Knochenmarkes geschaffen. Zweifellos steht dies Blutbild der perniciösen Anaemie nahe. Die Blutregeneration verläuft nach embryonalem Typus.

Eine einfache Carcinomanaemie bietet ein ganz anderes Bild. Diese ist eine ausgesprochene sekundäre Anaemie und weicht vom embryonalen Typus der Erythropoese sehr stark ab. Es fehlen die Myeloblasten und Myelozyten. Der Haemoglobingehalt ist verringert, der Färbeindex herabgesetzt Das Verhalten des Färbeindexes ist jedoch keineswegs für jede Art der Anaemie unbedingt festgelegt. Im allgemeinen aber ist der Index bei perniciöser Anaemie größer wie 1, bei sekundärer Anämie kleiner wie 1.

Bei Knochenmarkscarcinom findet man den Färbeindex meist kleiner wie 1, häufig genug aber auch größer.

Metastasen im Knochenmark sollen Leukozytose verursachen, und zwar sollen sich besonders die neutrophilen Leukozyten vermehren. Berichtet wird aber auch über Zunahme der lymphozytären Zellen, besonders bei Knochenmarkscarcinom. Myelozyten kommen selbstverständlich vor. Bei Knochenmarkscarcinose sollen sie besonders zahlreich sein. *Kurpjuweit* stellt in jedem Falle von schwerer Anaemie, sowie reichliche Myelozyten auftreten die Diagnose Knochenmarkstumor. Die Übergangsformen können vermehrt sein. Die Eosinophilen wurden vereinzelt vermehrt getroffen. Doch auch hier ist keine Gesetzmäßigkeit, es gibt Fälle von Knochenmarkstumoren, in denen die Leukozyten ganz normale Verhältnisse darbieten.

Es überrascht uns natürlich nicht, daß bei Metastasen und primären Tumoren des Knochenmarkes überhaupt Blutveränderungen auftreten, das ist nach dem Funktionswert des Knochenmarkes eine selbstverständliche Konsequenz. Merkwürdig ist es nur, daß meist keine leukämische Beschaffenheit des Blutes auftritt, auch bei dem Myelom ist dies nicht der Fall, sondern daß mehr eine Schädigung der roten Zellen zustande kommt nach dem Bilde der perniciösen Anaemie. *Kast* hat einen Fall erörtert, bei dem ein leukämisches Blutbild auftrat. Der Blutbefund glich dem einer myeloischen Leukämie.

In unserem Falle handelt es sich um eine Blutveränderung bei Knochenmarkscarcinosis. Es ist nun festzustellen, ob sich die Veränderung des Blutes so verhielt, wie es bei ähnlich gelagerten Fällen gefunden wurde.

Die Anaemie ist vorhanden, wir zählten vor dem Tode nur noch 1 500 000 rote Blutkörperchen, der Haemoglobingehalt ist herabgesetzt, sein niedrigster Wert beträgt 24%, sein höchster 90 Tage vor dem Tode 45%. Der Färbeindex beträgt nie mehr wie 0,8, meist viel weniger, kaum über 0,5 hinausgehend.

Die Zahl der Leukozyten ist meist mäßig vermehrt, und zwar treten unter den Leukozyten die lymphozytären Zellen für die Markzellen ein, wie schon oben erwähnt wurde und wie aus der beiliegenden Kurve deutlich zu ersehen ist.

Eine Blutregeneration nach embryonalem Typus ist vorhanden. Die Blutregeneration steht zwar nicht im Vordergrund, aber sie ist nachweisbar. Die Zahl der Erythroblasten ist nicht ungewöhnlich hoch. Die Normoblasten überwiegen über die Megaloblasten ganz bedeutend. Die letzteren sind nur ganz am Ende der Erkrankung zu finden. Aniso- und Poikilocytose, sowie eine bemerkenswerte Polychromasie wird verzeichnet. Die Tüpfelung, die als ein Zeichen der Blutregeneration angesehen wird, ist vorhanden.

Bei den weißen Blutkörperchen finden wir als Zeichen der Blutneubildung die Myelozyten, allerdings in mäßiger Anzahl. Doch ist es ja zur Beurteilung des Falles nicht nötig, daß eine hochgradige Vermehrung derartiger Zellen eintritt, sondern daß überhaupt eine gewisse Anzahl dieser im peripheren Blut aphysiologischen Zellen vorhanden ist.

Unsere Blutbefunde stimmen also im großen und ganzen mit den Berichten früherer Untersucher überein.

Am schwierigsten ist wohl die Differentialdiagnose gegenüber der perniciösen Anaemie *Biermers,* und diese ist aber auch durch eine Reihe von Punkten gegeben. Man könnte daran denken, daß es sich um das Blutbild einer perniciösen Anaemie handle, bei der eine rasch einsetzende Besserung eingetreten ist. Auch dort finden wir häufige Polychromasie, häufiger als sonst basophile Punktierung und kernhaltige Erythrozyten. Auch die Leukozyten sind mäßig vermehrt, 8—15 000 werden gefunden. Die neutrophilen Leukozyten sind stark vermehrt und die Lymphozyten stark reduziert.

Hier finden wir schon den starken Gegensatz mit dem Blutbilde in unserem Falle. Wir haben eine hochgradige Lymphozytose bei sehr niedrigen Werten für die polymorphkernigen Leukozyten.

Allerdings gibt es auch Zeiten, wo bei *Biermer*scher Anaemie die Lymphozyten vermehrt sind. Aber dies nur in den schwersten Abschnitten der Krankheit, während denen auch die Gesamtzahl der Leukozyten beträchtlich vermindert ist, also eine Leukopenie besteht.

Der Färbeindex im vorliegenden Falle war stets kleiner wie 1, bei der perniciösen Anaemie wird er doch meist größer wie 1 gefunden.

Es besteht also ein merkbarer Unterschied zwischen beiden Affektionen im Blutbilde. Charakteristisch in differentialdiagnostischer Hinsicht für das Blutbild im vorliegenden Falle ist der herabgesetzte Färbeindex und die erhöhte Lymphozytenzahl bei Vermehrung der Gesamtleukozyten. Die anderen Zellen der Leukozytenreihe kommen in unserem Falle wenig differentialdiagnostisch in Betracht, da sie ja an und für sich normale Verhältnisse darbieten. Die mononukleären Zellen sind etwas vermindert, was ja auch bei Knochenmarkscarcinom im Gegensatz zur perniciösen Anaemie der Fall sein soll. Leider wurde bei unserem Erkrankten auf das Verhalten der Blutplättchen nicht geachtet, das ebenfalls Anhaltspunkte zur Differentialdiagnose bieten soll. In Fällen, in denen der Färbeindex höhere Werte als 1 erreicht, ist oft eine sichere Diagnose zwischen Knochenmarkscarcinose und perniciöser Anaemie eine Unmöglichkeit, nur die Sektion gibt dann Aufschluß. Auch *Nägeli* betont, daß ein Unterschied zwischen Carcinomanaemie und perniciöser Anaemie leicht sei, daß er erschwert werde durch eine Knochenmarkscarcinosis, weil eben hier der embryonale Typus der Erythropoese sehr stark zum Vorschein kommt, aber Färbeindex und Blutbild, letzteres hinsichtlich der Leukopoese weichen erheblich von der perniciösen Anaemie ab. Gewöhnlich sei eine ziemlich ansehnliche Leukozytose mit zahlreichen Myelozyten vorhanden.

Es sei hier daran erinnert, daß Carcinosen des Knochenmarkes ein Blutbild erzeugen können, das Züge der perniciösen Anaemie und der Leukaemie zusammen darbietet. Solche Fälle sind unter dem Namen Leukanaemie beschrieben worden. In unserem Falle ist die Zahl der Leukozyten und Myelozyten viel zu gering, als daß man von einer leukämieartigen Beschaffenheit des Blutes reden könnte.

Wie kommt nun ein solch gemischtes Blutbild mit reifen und unreifen Zellen in unserem Falle zustande und wo wird hier Blut gebildet?

Bei der perniciösen Anaemie wird durch Metaplasie neues Zellmark auf Kosten des Fettmarkes entwickelt. Das Fettmark fällt gewissermaßen in einen embryonalen Zustand zurück, wird rotes Mark und dort der Ursprung neuer Blutbildungsherde. Aber nicht nur bei perniciöser Anaemie findet man solche Vorgänge, sondern bei allen schweren Anaemien kann ein kompensatorisches Eintreten des Fettmarkes vorhanden sein.

Man muß sich vorstellen, daß durch die Metaplasie ein weitaus größerer Teil des Knochenmarks sich an der Blutbildung beteiligt und dadurch die Anaemie wirksam bekämpft wird. Nur ist das Mark meistens nicht vollwertig. Die unreifen Zellen treten dann kompensatorisch für die fehlenden und reichlich zugrunde gehenden reifen Formen auf. Wenn sich nun Tumoren oder metastatische tumoröse Neubildungen im Knochenmark verbreiten, wie das z. B. im vorliegenden Falle geschehen ist, so müssen da noch andere Möglichkeiten im Spiele sein, die das Zustandekommen von Blutbildern mit embryonalem Typus ermöglichen. Man könnte daran denken, daß die jungen, noch unreifen Zellformen in die periphere Blutbahn hinausgedrängt werden. *Nägeli* hält diese Ansicht für zu anthropomorphistisch. Er hält es für wahrscheinlicher, daß das umgebende Knochenmark gereizt wird und dadurch in funktionelle Mehrleistung versetzt wird, wodurch das Auftreten von Jugendformen ja erklärt werde.

Bei unserem Falle ist aber auch das letztere unmöglich. Wir wissen ja bereits, wie vollkommen das ganze Skelettsystem mit Tumormassen ausgefüllt war und wie die Wirbelsäule durch Metaplasie in eine feste Knochenmasse umgebaut wurde. Im Skelettsystem ist gar kein Platz mehr für eine Hämatopoese vorhanden.

Da aber eine Blutneubildung tatsächlich stattgefunden hat, so müssen wir nach anderen Arten der Haematopoese suchen.

Wir wissen durch die Arbeiten zahlreicher Forscher, daß Organe sich wieder an der Blutneubildung beteiligen können, die nur in fernster Embryonalzeit tätig gewesen

sind. *Nägeli* spricht hier von einem biologischen Atavismus. Die Existenz dieser Erscheinung wurde zeitweise bestritten, aber man hat jetzt viele Beweise dafür.

Eine Milzerythropoese ist nach posthaemorrhagischen und perniciösen Anaemien beschrieben.

Kast, Frese, Kurpjuweit, Micheli berichten über regelmäßiges und kompensatorisches Vorkommen bei Knochenmarkscarcinom, Osteosklerose, bei Kinderanaemie und Sarkomanaemie.

Auch bei Infektionskrankheiten, Variola, Diphterie, Malaria und Lues wurden in der Milz blutbildende Herde angetroffen.

Die Leber ist beteiligt bei perniciösen und schweren Anaemien, bei Osteosklerose, bei Kinderanaemien, bei congenitaler Lues und bei Knochenmarkscarcinom.

Auch in den Lymphdrüsen kann unter ähnlichen Verhältnissen Erythro- und Leukopoese stattfinden.

Nicol hat einen Fall beschrieben, bei dem er Wucherung myeloblastenähnlicher Elemente in den retroperitonealen Lymphdrüsen fand.

Butterfield beschreibt einen Fall von perniciöser Anaemie mit aplastischem Knochenmark, wo er in den Lymphdrüsen reichlich Myelozyten vorfand.

Auch *E. Meyer* und *Heineke* berichten über derartige Erscheinungen an Leber und Milz.

Ziegler beobachtet ein Auftreten myeloischen Gewebes in den Lymphdrüsen bei perniciöser Anaemie. Es bestand Hämosiderose der Leber und der Nieren, die in der Milz fehlte.

Über Blutbildungsherde in Thymus, Niere und Netz wird häufig berichtet.

Nur dann aber werden alle diese Organe offenbar beansprucht, wenn die normalen Stellen der Hämatopoese zerstört sind oder durch toxische Momente hochgradig geschädigt sind.

Am häufigsten sollen bei extramedullärer Blutbildung die Milz und Leber betroffen werden, seltener die anderen oben angeführten Organe.

Man nennt diese Vorgänge erythroplastische Metaplasie, beziehungsweise myeloische Metaplasie. Denn zusammen

mit der Erythropoese geht auch die Leukopoese, und zwar nicht nur embryonal, sondern auch in späteren pathologischen Zuständen.

Diese myeloische Metaplasie, die im Bindegewebe des Körpers weit verbreitet sein kann, ist ein Ausdruck der ehemals im embryonalen Leben ubiquitären Verbreitung des blutbildenden Gewebes. Welche Zellen als Matrix in Betracht kommen, läßt sich nicht sicher sagen.

Man kann annehmen, daß entweder Kolonisation eintritt, also eine passive Einschleppung von Zellen aus dem Knochenmark oder indifferente Zellen werden zu erythroplastischen und myeloplastischen Zellen umgewandelt.

Die letztere Aussicht hat nach *Nägeli* die größere Wahrscheinlichkeit für sich. Übrigens spricht auch der vorliegende Fall für eine autochthone Genese der myeloischen Metaplasie, denn hier ist nicht nur, wie in den experimentellen Versuchen von *Isaac* und *Möckel* das Knochenmark vernichtet, sondern mit verknöchernden Tumoren wie ausgemauert. Es fehlt also das Material zur Verschleppung. Zwar ist immerhin noch denkbar, daß eine Verschleppung von Material stattgefunden haben könnte, ehe die totale Zerstörung von Knochenmark eingetreten ist.

Zweifellos werden die Granulozyten im Anschluß an das Blutgefäßsystem gebildet, während die Lymphozyten im Anschluß an das Lymphgefäßsystem entstehen.

Von einem postfötalen Wiederanfachen lymphatischer Metaplasie kann man nicht reden, denn das lymphatische Gewebe ist eben während des ganzen Lebens ubiquitär und nicht, wie das myeloische, auf gewisse Organe beschränkt. Bei dem vorliegenden Falle haben auch Milz, Leber und die übrigen oben erwähnten Organe in der Blutregeneration versagt.

Wie schon erörtert wurde, war das Ergebnis der *Schultze*schen Oxydasereaktion in Milz und Leber ein negatives. Man hat, mit anderen Worten, in diesen Organen keinen Ort für die Haematopoese, die auf jeden Fall stattgefunden haben muß. gefunden.

Bei Neugeborenen ist die *Schultze*sche Oxydasereaktion

besonders gut zu verwerten zur Darstellung von Blutbildungsstätten, und bei wiederholten Fällen von perniciöser Anaemie ist das Ergebnis der Reaktion in Leber und Milz deutlich positiv ausgefallen, d. h. es hat eine myeloische Metaplasie stattgefunden. Nur die Zellen der myeloischen Reihe geben eine positive Reaktion und unterscheiden sich so von den lymphozytären Elementen.

Bei unserem Erkrankten hat nun doch irgend eine Blutneubildung Platz gehabt, wie wir deutlich aus den Blutbefunden ersehen können.

Man kommt also zu dem Schluß, daß der Haematopoese in Milz und Leber unmöglich die Bedeutung zukommen kann, die ihr zugesprochen wurde. *Oberndorfer* und *Azkanazy* haben diese Ansicht schon früher ausgesprochen.

Es ist immerhin auffallend, daß in unserem Falle Leber und Milz von myeloischer Metaplasie frei bleiben, zumal viele Autoren gerade bei Knochenmarkstumoren über Metaplasie in diesen Organen berichten konnten.

Dagegen haben wir auch von anderer Seite Berichte, daß bei Prostatakrebs mit Metastasen im Skelettsystem eine Blutregeneration in der Leber und Milz nicht stattgefunden hat.

Schmorl berichtet von 2 ähnlichen Fällen, in denen jede myeloische Umwandlung fehlte.

Über Blutbildungsherde in Nieren, Thymus Lymphdrüsen usw. liegen nähere Nachrichten, den vorliegenden Fall betreffend, nicht vor.

Doch kann man dort eine Haemotopoese in unserem Falle deßwegen von vornherein ausschließen, da eine Hämatopoese in diesen Organen ohne vorherige Beteiligung von Milz und Leber nicht anzunehmen ist, da ja vor allem diese Organe mit Vorliebe und besonders zuerst befallen werden.

Es muß also noch andere und wichtige Stellen für die Blutneubildung geben. Wo diese sind, dafür fehlen uns vorläufig noch bestimmte und nähere Anhaltspunkte.

Es wäre denkbar, daß schließlich jedes Organ zur myeloischen Metaplasie hergenommen werden kann. Bei niederen Tieren und jüngsten menschlichen Embryonen

ist myeloisches Gewebe überhaupt nicht auf Organe lokalisiert. Man kann vielleicht annehmen, daß in extremen pathologischen Verhältnissen ähnliche Wege eingeschlagen werden. Oder ist vielleicht die Bildung einer Haematopoese in Milz, Leber und anderen Organen erst der Ausdruck eines intensiveren Reizes?

Sicher ist, daß man neue Blutbildungsstätten fast nur im Anschluß an Gefäße auftreten sieht. Es muß daher den indifferenten Bindegewebszellen in Begleitung der Gefäße oder den Gefäßwandzellen unter bestimmten hochgradig pathologischen Bedingungen die Fähigkeit zugeschrieben werden, myeloisches Gewebe postembryonal zu bilden (*Nägeli*).

Neben den Fällen, in denen wir häufige Blutregeneration im Blutbilde und an Organen finden, gibt es aber auch pathologische Zustände, in denen trotz stärkster Knochenmarksschädigung die myeloische Metaplasie fehlt, weil eben jede Reaktion darniederliegt.

Ganz besonders merkwürdige Zustände sind die sogenannten aplastischen Anaemien, wie sie *Ehrlich* beschrieben hat, wo überhaupt jede biologische Reaktion im Knochenmark selbst und anderen Organen versagt.

Diese aplastischen Anaemien entstehen, soviel wir wissen, bei sehr rasch verlaufenden Fällen von Anaemien, wo die Zeit zu jeder Umwandlung fehlt, dann bei schweren und septischen Fällen, ferner bei ausgedehnten Blutungen. So gelang es durch häufige fortgesetzte Aderlässe, bei Tieren aplastische Anaemien zu erzeugen. Auch gibt es eine rein funktionelle Schwäche des Knochenmarkes.

Man muß unwillkürlich daran denken, daß bei unserem Falle ein Übergang zwischen Anaemien mit Regeneration und solchen ohne Regeneration, also aplastischen Anaemien vorliegt.

Es kommt gar nicht zur Ausbildung von Blutbildungsherden in den großen Organen Leber und Milz, nur irgendwelche sagen wir vielleicht primäre, vikarierende Herde arbeiten noch.

In unserem Falle spielt offenbar die Toxinwirkung eine

Rolle. Leber und Milz als Filter und Aufspeicherungsorgan körperfremder Stoffe, waren ja auch gerade Milz und Leber von Krebs-Metastasen durchsetzt.

Man kommt zu der Erklärung, daß bei unserem Erkrankten mechanische und toxische Momente eine Blutbildung in den üblichen Organen verhindern. Das Knochenmark ist von vornherein ausgeschaltet, Leber und Milz versagen aus den angegebenen Gründen auch. Nur eine mäßige Blutregeneration findet an vorläufig noch unsicheren wieder erwachten Blutbildungsstätten statt und zwar müßte man wohl diese Blutbildungsstätten im Anschluß an das Gefäßsystem suchen.

Bei den aplastischen Anaemien muß die Schädigung von vornherein so groß sein, daß überhaupt kein Reiz mehr zu einer Blutneubildung zur Geltung kommt.

Hierher gehörten dann auch die Fälle von Prostatakrebs mit ausgedehnten Metastasen, in denen gar keine Blutregeneration gefunden wurde und von denen, wie oben schon erwähnt, *Schmorl* berichtet hat.

Die Besprechung des Falles hat wieder einmal gezeigt, daß die Diagnose des Prostatakrebses durchaus nicht leicht ist. Schuld daran war, wie so häufig, die Schwierigkeit, den primären Krebs festzustellen, nachdem einmal riesige Metastasen das Bild beherrschten.

Wir erinnern aber an die heftigen dysurischen Beschwerden des Erkrankten, die schon zu Beginn der Krankheit festgestellt wurden. Dazu kamen dann sehr bald sehr heftige Knochenschmerzen und die fühl- und sichtbaren Metastasen im Knochenmark zusammen mit dem auffälligen Blutbild.

Diese klinischen Befunde müssen also immer daran denken lassen, daß ein metastastierendes Prostatacarcinom vorliegt.

Was nun das Blutbild anbelangt, so hat es frühere Befunde bestätigt, Neues brachte uns der Fall, der wohl einen Übergang von Anaemie mit Regeneration zu den aplastischen Anaemien darstellt, damit, daß er uns zeigte, mit anderen, allerdings noch unsicheren, Stätten der Haema-

topoese zu rechnen, wenn in Knochenmark, Milz, Leber und anderen Organen keine Anhaltspunkte für eine Blutneubildung gefunden werden.

Herrn Professor Dr. *Sittmann* erlaube ich mir an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen für die liebenswürdige Überlassung des Falles, sowie Herrn Geh. Rat Prof. Dr. *Fr. von Müller* für die freundliche Übernahme des Referates.

Literatur.

1. *Arneth:* Diagnose und Therapie der Anaemien. Würzburg 1907.
2. *Askanazy:* Physiologische und pathologische Blutbildung in der Leber. Virch. Arch. B. 205. 1911.
3. *Bamberger-Paltauf.* Fall von Osteopl. Prostatacarcinom. Wien. klin. Wochenschr. 1899. S. 1100.
4. *Baumgarten, v.*: Onkologische Mitteilungen. Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft 1904.
5. *Blumenthal* u. *Morawitz:* Experimentelle Untersuchungen über posthaemorrhagische Anaemien und ihre Beziehungen zur aplastischen Anaemie. D. A. f. kl. Med. B. 92. 1909.
6. *Blumenthal:* Über aplastische Anaemien. D. A. f. kl. Med. B. 90. 1909.
7. *Ehrlich* und *Lazarus:* Nothnagels Handbuch VIII. Band.
8. *Engel*: Über Rückschlag in die embryonale Blutbildung. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 23.
9. *Epstein:* Blutbefunde bei metastatischer Carcinose des Knochenmarks. Zeitschr. für klin. Med. XXX. 1896.
10. *Engelhardt*: Zur Kasuistik der Prostatacarcinome. Virch. Arch. B. 158.
11. *Fischer-Defoy*: 4 Fälle von osteoplastischem Prostatacarcinom. Zeitschr. f. Krebsforschung. III. 2. S. 195.
12. *Frese*: Über schwere Anaemie bei Knochencarcinose und myeloide Umwandlung der Milz. D. A. f. kl. Med. B. 68. 1900.
13. *Grawitz*: Klinische Pathologie des Blutes. 4. Aufl. 1911.
14. *Helly*: Die haematopoetischen Organe. Wien 1906.
15. *Hirschfeld*: Über Blutbefunde bei Knochenmarkstumoren. Fortschritte der Medizin. 1901. Nr. 29.
16. *Isaac* und *Möckel*: Kongr. f. innere Med. 1910.
17. *Dieselben*: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72.
18. *Kast*: Hyper- und metaplastische Haematopoese bei universeller Carcinose. D. A. f. kl. Med. B. 77. 1903.
19. *Derselbe*: Haematologische Befunde in einem Falle von Knochenmarkscarcinose. M. med. Wochenschr. 1902. S. 1673.
20. *Kurpjuweit*: Zur Diagnose von Knochenmarksmetastasen bei malignen Tumoren aus dem Blutbefund. D. A. f. kl. Med. B. 77. 1905.
21. *Derselbe*: Über Veränderungen der Milz bei perniciöser Anaemie und einigen anderen Krankheiten. D. A. f. kl. Med. B. 80. 1904.

22. *Meyer* und *Heineke*: Über Blutbildung in Milz und Leber bei schweren Anaemien. Verhandl. d. pathol. Ges. IX. 1902.
23. *Dieselben*: Weitere Untersuchungen über extramedulläre Blutbildung. M. med. W. 1908. S. 1161.
24. *Morawitz und Rehn*: Über einige Wechselbeziehungen der Gewebe in den blutbildenden Organen. D. A. f. kl. Med. B. 92.
25. *Naegeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1912.
26. *Nicol*: Wucherung myeloblastenähnlicher Elemente in den retroperitonealen Lymphdrüsen in einem Falle von perniciöser Anaemie. D. A. f. kl. Med. B. 111.
27. *Oberndorfer*: Mitteilungen im ärztlichen Verein. München 1910. Sitzung v. 9. II.
28. *Recklinghausen*: Die fibröse oder deformierende Ostitis, die Osteomalarie und das osteoplastische Carcinom. Festschrift zu Virch. 71. Geburtstag.
29. *Reichmann*: M. med. W. 1908. S. 1853.
30. *Ribbert*. Das Carcinom des Menschen. Bonn 1911.
31. *Rotky*: Über einen Fall von Knochenmarkscarcinose. Prager med. W. 1906. Nr. 3.
32. *Schieck*: Über Prostatacarcinom I. D. München 1912.
33. *Schultze*: Die Oxydasereaktion an Gewebsschnitten und ihre Bedeutung für die Pathologie. Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie. 1909. B. 45.
34. *Socin-Burckhardt*: Die Verletzungen und Krankheiten der Prostata. (Deutsche Chir. 1902). S. 53.
35. *Sternberg*: Pathologie der Primärerkrankungen des lymphatischen und haematopoetischen Apparates. Wiesbaden 1905.
36. *Thue*: Fol. Haem. B. IV. Suppl. B. S. 264.
37. *Wolff*: Über die bösartigen Geschwülste der Prostata, insbesondere über Carcinome derselben. D. Z. f. Chir. Bd. 52.
38. *Ziegler*: Über Morphologie der Blutbereitung bei perniciöser Anaemie. D. A. f. kl. Med. B. 99.

Röntgenbilder.

Abbildung I: **Thoraxaufnahme.**

Besonders deutlich ist die Apposition von Knochengewebe an die Rippen und Aufhellung in der Spongiosa der Rippen.

Abbildung II: **Linkes Schultergelenk.**

Am proximalen Drittel des Humerusschaftes mächtige Appositionen von Knochengewebe mit Höhlenbildungen im Humerus und im Humeruskopf. Gleiche Veränderungen, aber nicht so ausgedehnt, an den verschiedenen Abschnitten der Scapula. Gelenkkonturen vollständig verwischt.

Abbildung III: **Linkes Schultergelenk.**

Röntgenaufnahme des skelettierten Präparates zeigt die unter II beschriebenen Strukturveränderungen und Appositionen noch deutlicher.

Abbildung IV: **Lendenwirbelsäule.**

Besonders im 12. Brust- und 1. und 2. Lendenwirbelkörper deutliche Aufhellungen. Die pathologische knöcherne Verbindung dieser Lendenwirbelkörper, die die Wirbelsäule in eine feste Masse verwandelt, ist auf dem Bild nur angedeutet.

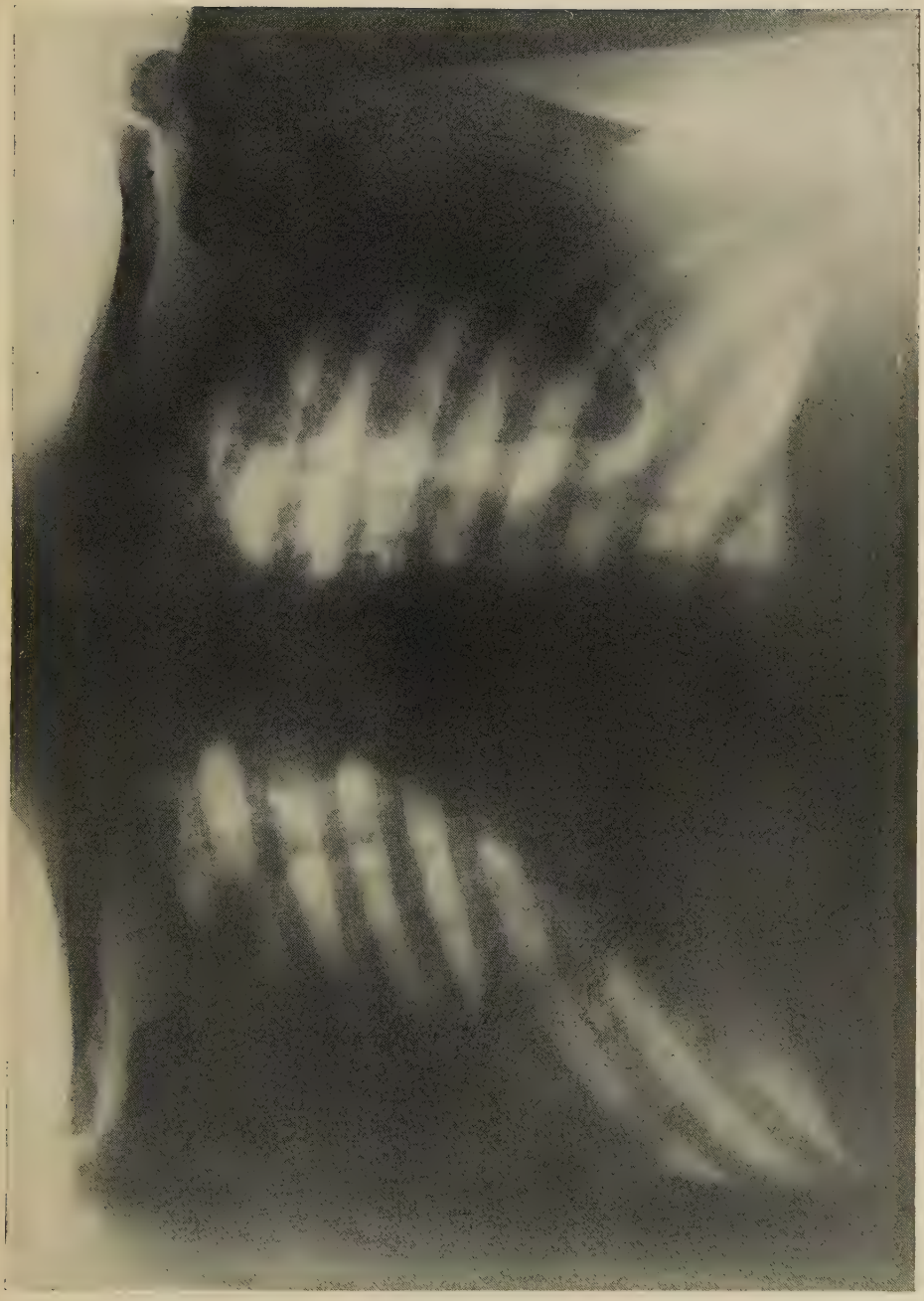


Abbildung I.

Abbildung II.

Abbildung III.

Abbildung IV.

Lebenslauf.

Ich, Ludwig Rahn, wurde geboren am 17. Juli 1887 zu Darmstadt als Sohn des Chemikers Dr. Ludwig Rahn. In Darmstadt besuchte ich die Vorschule und das Ludwig-Georgsgymnasium. Ostern 1906 bestand ich dort die Reifeprüfung und begann meine medizinischen Studien auf der Universität zu Gießen. Im Sommersemester 1908 legte ich die ärztliche Vorprüfung dort ab.

Darauf bezog ich die Universität München und bestand am 7. Juli 1911 mein medizinisches Staatsexamen. Vom 1. August 1911 bis 1. März 1912 war ich als Medizinalpraktikant an der inneren Abteilung des Krankenhauses rechts der Isar tätig. Vom 1. März bis 1. August befand ich mich als Praktikant an dem pathologischen Institut der med. Akademie zu Köln. Seit dem 15. Oktober 1912 bin ich Assistenzarzt am Krankenhause rechts der Isar zu München.